

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 0 6 A			
A 6 1 K 31/44	A B E	9454-4C		
	A B F			
	A B M			
	A B N			

審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 5 頁) 最終頁に続く

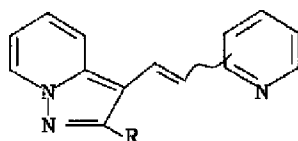
(21) 出願番号	特願平5-203565	(71) 出願人	000001395 杏林製薬株式会社 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
(22) 出願日	平成5年(1993)7月26日	(72) 発明者	田中 淑夫 埼玉県浦和市西掘10-7-11
		(72) 発明者	宇野 隆司 茨城県古河市東1-6-7
		(72) 発明者	融 太郎 栃木県下都賀郡野木町友沼6096
		(72) 発明者	大橋 光雄 埼玉県大宮市砂1674-2
		(74) 代理人	弁理士 箕浦 清

(54) 【発明の名称】 ピリジンビニルピラゾロピリジン誘導体及びその製造法

(57) 【要約】

【目的】 強力な好中球遊走抑制作用を有する新規なピリジンビニルピラゾロピリジン誘導体、それらの製造法並びにそれらを含む治療剤を提供する。

【構成】 一般式 (1)

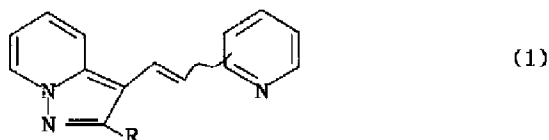


(1)

[式中Rは炭素数1～3の低級アルキル基を示す] で表されることを特徴とするピリジンビニルピラゾロピリジン誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩並びにその製造法に関する。

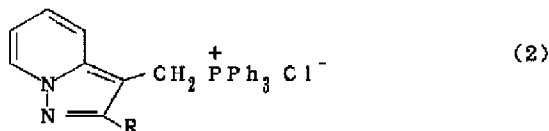
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式（1）



〔式中Rは炭素数1～3の低級アルキル基を示す〕で表されることを特徴とするピリジンビニルピラゾロピリジン誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項2】 一般式（2）

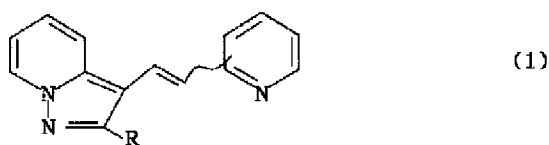


〔式中Rは炭素数1～3の低級アルキル基を示す〕で表される化合物と一般式（3）で表される化合物



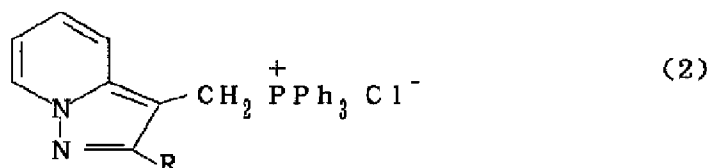
〔式中Xは $\text{PPh}_3^+ \text{Cl}^-$ 又は $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ （R'は低級アルキル基を表す）を示す〕

とを塩基の存在下に作用させることを特徴とする一般式（1）



〔式中Rは前述の通り〕で表される化合物の製造方法。

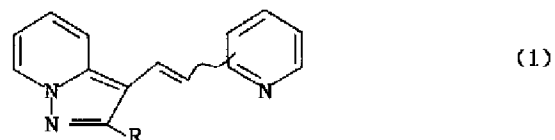
【請求項4】 一般式（4）



〔式中Rは前述の通り〕で表される化合物の製造方法。

【請求項5】 一般式（1）

とを塩基の存在下に作用させることを特徴とする一般式（1）



〔式中Rは前述の通り〕で表される化合物の製造方法。

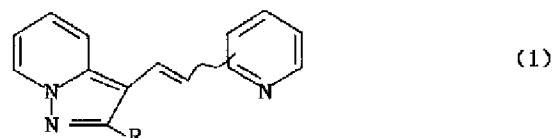
【請求項3】 一般式（4）



〔式中Rは炭素数1～3の低級アルキル基を示す〕で表される化合物と一般式（5）で表される化合物



〔式中Rは炭素数1～3の低級アルキル基を示す〕で表される化合物を還元してアルコール体とした後、トリフェニルホスフィン及び四塩化炭素を作用させることを特徴とする一般式（2）



〔式中Rは炭素数1～3の低級アルキル基を示す〕で表されるピリジンビニルピラゾロピリジン誘導体又はそれらの酸性塩の少なくとも1種以上を有効成分とする炎症細胞の関与する疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明化合物は、強力な好中球遊走抑制作用を有し、炎症細胞の関与する疾患、例えば糸球体腎炎、潰瘍性大腸炎、クローン症、ペーチェット病、慢性肉芽腫症、喘息、成人呼吸促進性症候群、肺気腫、特発性肺線維症、肺感染症、後天性溶血性貧血、無顆粒症、グットパスチャー症候群、血清病、過敏性肺臓炎、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、心筋梗塞、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、各種血栓症及び末梢循環不全等の治療に有用である新規なピリジンビニルピラゾロピリジン誘導体、それらの製造法並びにそれらを含有する治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】炎症細胞に対する作用を有するピラゾロピリジン誘導体としては本出願人らによる特開昭59-167516号公報記載の化合物が知られており、その構造はピラゾロピリジン骨格の3位置換基がアシル誘導体である。

【0003】また直接ポジ用ハロゲン化銀写真乳剤としてピラゾロピリジン誘導体の特開昭55-7703号公報、特開平3-274546号公報、特開平4-19649号公報並びに特開平4-158355号公報で知られているが本発明化合物とは作

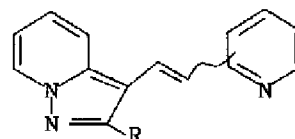
用を異にし、ピラゾロピリジン骨格の3位置換基がベンゾチアゾール、1,8-ナフチリジン等の二環式化合物、四級塩誘導体であることを特徴としており構造的にも異なるものである。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】炎症細胞の関与する疾患は多数知られており、より優れた好中球遊走抑制作用を有する有効な薬剤が強く望まれている。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は炎症細胞に作用する薬物に関して鋭意研究を重ねた結果、下記一般式(1)で表されるピリジンビニルピラゾロピリジン誘導体が強力な好中球遊走抑制作用を有することを見出した。



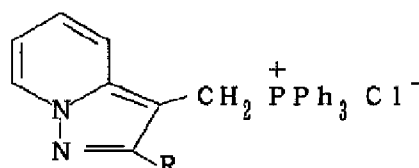
(1)

〔式中Rは炭素数1～3の低級アルキル基を示す〕

【0006】本発明の一般式(1)において、「炭素数1～3の低級アルキル基」とはメチル、エチル、プロピル及びイソプロピル基が挙げられる。

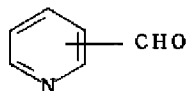
【0007】本発明によれば、一般式(1)の化合物は以下に述べる経路により製造することができる。

【0008】1) 一般式(1)である化合物は一般式(2)の化合物と



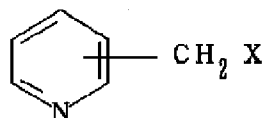
(2)

〔式中Rは、炭素数1～3の低級アルキル基を示す〕一般式(3)で表される化合物とを作用させることにより製造することができる。



(3)

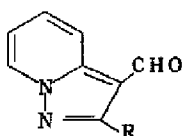
【0009】また同様に一般式(1)である化合物は一般式(5)の化合物と



(5)

〔式中Xは $\text{PPh}_3^+ \text{Cl}^-$ 又は $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ (R'は低級アルキル基を表す)を示す〕

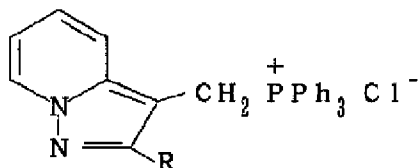
一般式(4)で表される化合物とを作用させることにより製造することができる。



(4)

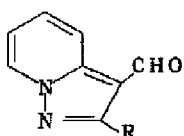
[式中Rは炭素数1～3の低級アルキル基を示す]

【0010】反応は有機溶媒、例えばメタノール、エタノール又はテトラヒドロフラン等中、ナトリウムアルコ



(2)

[式中Rは前述に同じ]



(4)

[式中Rは前述に同じ]

【0012】還元反応は例えばメタノール又はエタノール中、水素化ホウ素ナトリウムが好ましく、反応温度としては室温～還流温度が好ましい。次いでトリフェニルホスフィン及び四塩化炭素との反応は還流温度が好ましい。

【0013】本発明化合物(1)は必要に応じてその医薬上許容される非毒性塩とすることができる。このような塩の例としては塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸の塩、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、クエン酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、リンゴ酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩等が挙げられる。

【0014】また本発明化合物は、非経口投与、経口投与又は外部投与に適した医薬製剤の形で使用することができる。医薬製剤としては注射剤、シロップ剤、乳剤等の液剤、錠剤、カプセル剤、粒剤等の固形剤及び軟膏、坐剤等の外用剤等が挙げられる。

【0015】

【実施例】次に本発明を具体例によって説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。

【0016】(参考例1)

(2-イソプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イルメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド

【0017】3-ホルミル-2-イソプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (30.1g)、メタノール 200ml の混液に水素化ホウ素ナトリウム (6.35g) を10～15℃の温度にて攪拌下徐々に加え、15分間攪拌した。室温にもどして攪拌後、氷水中に投じベンゼンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残

渣(28.9g)、トリフェニルホスフィン (79.7g)、四塩化炭素 (60ml) 及びベンゼン (100ml) の混合液を 4.5 時間加熱還流した。冷却後沈殿物を濾取、ベンゼン、次いでエーテルにて洗浄後、減圧乾燥して目的物71.2gを淡黄色結晶として得た。

【0018】(実施例1)
(E)-2-イソプロピル-3-(2-(3-ピリジル)ビニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン塩酸塩
【0019】(2-イソプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イルメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (1.80g)、3-ピリジナルデヒド (0.40ml)、ナトリウムメトキシド (0.25g) 及びメタノール (35ml) の混合物を20時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後希塩酸中に投じ、不溶物を濾去し、濾液を炭酸カリウム水溶液にてアルカリ性とし酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をエタノール-エーテル混液に溶解、氷浴にて冷却下濃塩酸を加えた。黄色粉末として分離した生成物を濾取、エーテルにて洗浄後乾燥し、目的物0.58g (48%) を得た。融点：～180℃

【0020】元素分析値 (%) $C_{17}H_{17}N_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ として

【0018】(実施例1)

(E)-2-イソプロピル-3-(2-(3-ピリジル)ビニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン塩酸塩

【0019】(2-イソプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イルメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (1.80g)、3-ピリジナルデヒド (0.40ml)、ナトリウムメトキシド (0.25g) 及びメタノール (35ml) の混合物を20時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後希塩酸中に投じ、不溶物を濾去し、濾液を炭酸カリウム水溶液にてアルカリ性とし酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をエタノール-エーテル混液に溶解、氷浴にて冷却下濃塩酸を加えた。黄色粉末として分離した生成物を濾取、エーテルにて洗浄後乾燥し、目的物0.58g (48%) を得た。融点：～180℃

【0020】元素分析値 (%) $C_{17}H_{17}N_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ として

	C	H	N
計算値	64.25	6.34	13.22

【0021】(実施例2)

(E)-2-イソプロピル-3-(2-(2-ピリジル)ビニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン塩酸塩

【0022】実施例1と同様にして黄色針状晶である目的物 (28%) を得た。融点：～200℃

【0023】元素分析値 (%) $C_{17}H_{17}N_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ として

	C	H	N
計算値	64.25	6.34	13.22

【0024】(実施例3)

(E) - 2 - イソプロピル - 3 - (2 - (4 - ピリジ
ル) ビニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン塩酸塩
【 0 0 2 5 】 実施例 1 と同様にして橙色結晶である目的
物 (29%) を得た。融点 : ~ 230℃

【 0 0 2 6 】 元素分析値 (%) $C_{17}H_{17}N_3 \cdot HCl$
・ H_2O として

	C	H	N
計算値	64.25	6.34	13.22
実測値	64.29	6.12	13.23

【 0 0 2 7 】 (実験例 1) ウサギ末梢血好中球の遊走能
に対する抑制試験

ウサギを無麻酔下で背位に固定し、大腿動脈よりクエン
酸を用いて血液を採取した。血液にデキストランを加え

赤血球を沈降させた後、上清に蒸留水を加え、混在する
赤血球を低張処理して溶血させた。得られた白血球をNy
coPrep (登録商標) に重層し、リンパ球と好中球を分離
して、好中球をRPMI 1640培地に浮遊させた。好
中球の遊走能は、ブラインドウエルケモタキシスチャン
パーを用いて測定した。ケモタキシスメンブランはポア
サイズ $2 \mu m$ のメンブランを用いた。好中球刺激には f
MLP 及び LTB_4 を使用した。得られた結果を表 1 に
示す。

【 0 0 2 8 】

【 表 1 】

ウサギ好中球遊走抑制率 (%)

化合物	濃度 (g / ml)	遊走抑制率 (%)	
		f MLP	LTB_4
実施例 1	10^{-6}	52.7	43.8
# 3	#	47.8	34.1

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

A 6 1 K 31/44

識別記号

A B S

A C B

A C C

A C D

A C J

A C V

A D S

庁内整理番号

9454-4C

F I

技術表示箇所

C 0 7 F 9/6561

Z 9155-4H

FAN.CNT 1

 \angle ---

AB